

Wertigkeit der pharmakologisch induzierten Autonomen Blockade in der Analyse der gestörten Sinusknotenfunktion

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von

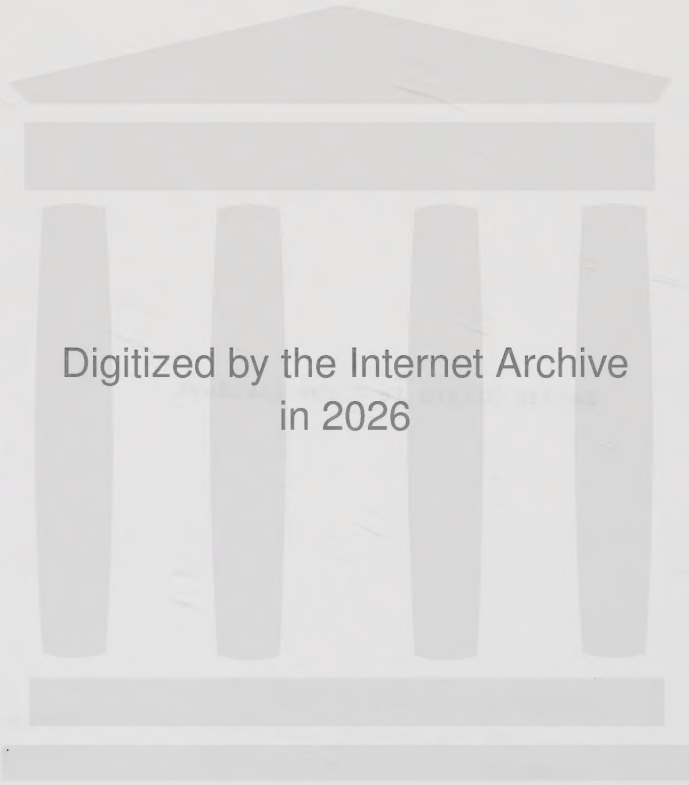
Claus Steppert
aus Mainz

Mainz, 1985

Dekan	Professor Dr.med. J. Michaelis
1. Gutachter:	Professor Dr.med. T. Pop
2. Gutachter:	Professor Dr.med. T. Meinertz

Tag der Promotion: 30.07.85

Meinen Eltern in Liebe gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Norbert Treese für seine Unterstützung und seine konstruktive Kritik, Herrn Dipl. Mathematiker Ulrich Stienen für die Durchsicht der statistischen Daten der Arbeit, Frau Adam für die hervorragenden Photographien, dem Hochschulrechenzentrum der Universität Mainz für die Benutzung seiner Anlagen und natürlich den Beschäftigten des Herzkatheterlabors, ohne die die elektrophysiologischen Untersuchungen nicht möglich gewesen wären.

Gliederung

1. Einleitung
2. Methode
 - 2.1. Patientengut
 - 2.2. Durchführung
 - 2.3. Durchführung der pharmakologisch induzierten Autonomen Blockade
 - 2.4. Parameter
 - 2.5. Normwerte
 - 2.6. Statistik
3. Ergebnisse
 - 3.1. Klassifizierung bezüglich Autonomer Blockade
 - 3.2. Korrelationen
 - 3.2.1. Korrelation ISCL - Alter
 - 3.2.2. Korrelation ISNRT - Alter
 - 3.2.3. Korrelation ICSNRT - Alter
 - 3.2.4. Korrelation ISNRT - ISCL
 - 3.2.5. Korrelation ICSNRT - ISCL
 - 3.3. Quotient aus Sinusknotenerholungszeit und Sinuszykluslänge
 - 3.4. Überprüfung an den nicht normalen Untergruppen
 - 3.5. Bestimmung der Wertigkeit intrinsischer Funktionsparameter an zwei Kollektiven aus der Literatur
4. Diskussion
 - 4.1. Histologische und physiologische Grundlagen normaler und gestörter Sinusknotenfunktion

- 4.2. Autonome Blockade
- 4.3. CSNRT als Parameter
- 4.4. Statische Normwerte der CSNRT
- 4.5. Gruppeneinteilung bezüglich der Autonomen Blockade
- 4.6. Korrelationen
- 4.7. Wertigkeit des Quotienten ISNRT / ISCL
- 4.8. Differenzierung der Störungen
- 5. Schlußbemerkungen
- 6. Klinische Implikationen
- 7. Zusammenfassung
- 8. Anhang
 - 8.1. Tabelle der elektrophysiologischen Befunde in den einzelnen Gruppen
 - 8.2. Tabelle der elektrophysiologischen Befunde Albonis und Kangs
 - 8.3. Verwendete Abkürzungen
 - 8.4. Literatur

1. Einleitung

Das Syndrom des Kranken Sinusknotens als Ausdruck gestörter Sinusknotenfunktion stellt ein klinisches Bild von neurologischen Ausfallerscheinungen wie Schwindelattacken oder kurzzeitiger Bewußtlosigkeit auf der Basis hypodynamer Herzfunktion dar.

Diese gestörte Herzfunktion imponiert elektrokardiographisch durch Sinusbradykardie, zeitweiligem Sinusstillstand mit oder ohne sekundärem Ersatzrhythmus, Umschlag supraventrikulärer Tachykardie in Sinusbradykardie (Tachykardie - Bradykardie - Syndrom) und sinoatriale Blockierungen verschiedenen Grades, die erstmals M.I. Ferrer im Syndrom des Kranken Sinusknotens zusammenfaßte. (5,6,16,18,19)

Diagnostische Schwierigkeiten bereitet der Sinusknoten insofern, als seine Potentiale weder in Standard-Oberflächen Ableitungen noch in gewöhnlich abgeleiteten intrakardialen Elektrogrammen faßbar sind. Die erst kürzlich intrakardial nachgewiesenen prä- P Potentiale scheinen zwar ein Sinusknotenelektrogramm darzustellen, ihre Ableitung ist aber für eine routinemäßige Registrierung zu aufwendig. (11)

Darüberhinaus ist die Diagnostik des Kranken Sinusknotens wegen der Inkonstanz seiner elektrophysiologischen Erscheinungsbilder erschwert; Langzeit- EKG und invasive elektrophysiologische Untersuchungen wurden daher als zusätzliche diagnostische Hilfsmittel vorgeschlagen. Vorteil der von Mandel 1971 in die elektrophysiologische Untersuchung eingeführten Bestimmung der Sinusknotenerholungszeit nach schneller atrialer

Einleitung

Stimulation, ist die Möglichkeit, Störungen der Sinusknotenfunktion auch in sowohl klinisch als auch elektrokardiographisch asymptomatischen Zeitintervallen nachweisen zu können, während sich im Langzeit EKG nur auf Vorhöfe und Kammern fortgeleitete Störungen der Sinusknotenfunktion erkennen lassen, wenn sie während der Aufzeichnung auftreten. (41,44,47,59)

Aufgrund der Inkonstanz neurologischer und elektrokardiographisch faßbarer Erscheinungen wurde angenommen, daß eine ungestörte Sinusknotenfunktion auf einem ungestörten Verhältnis zwischen extrakardialen Einflüssen und elektrophysiologischen Eigenschaften des Reizbildungsgewebes des Sinusknotens beruhe, wobei unter den extrakardialen Einflüssen das Autonome Nervensystem die wichtigste Bedeutung zu haben scheint. So wurde schon 1957 von Brasil ursächlich für den sinuatrialen Block außer kardialen Faktoren auch Einflüsse des Autonomen Nervensystems vermutet, zu deren Abschätzung neben Stimulation und Blockade des Sympathikus bzw. Parasympathikus auch andere pharmakologische Interventionen und körperliche Belastungstests empfohlen wurden. (20,26-31,35,58,63-66)

1966 führte Jose das Konzept der gleichzeitigen pharmakologischen Blockade mittels Atropin und Propranolol in die Diagnostik der Herzfunktion ein. Mit diesem Protokoll konnten erstmalig nichtinvasiv Efferenzen des Autonomen Nervensystems auf das Herz in situ praktisch ausgeschlossen werden. Jordan übernahm 1978 dieses Protokoll in die elektrophysiologische Diagnostik der Sinusknotenfunktion und konnte damit erstmalig die von Brasil vermuteten Störungen der Sinusknotenfunktion durch autonome Fehlregulation sichern. (7,31-35)

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob mittels gezielter, pharmakologisch induzierter Blockade des Autonomen Nervensystems die Pathophysiologie des Syndroms des Kranken Sinusknotens besser als bisher analysiert werden kann. Weiterhin soll überprüft werden, ob sich aufgrund dieser Befunde neue therapeutische Strategien in der Behandlung dieses Syndroms ergeben.

2. Methode

2.1. Patientengut

Seit 1979 unterzogen sich konsekutiv 71 Patienten, 39 Männer und 32 Frauen im Alter von 15 bis 81, im Median 54, Jahren, nach vorheriger schriftlicher Einverständniserklärung zum Ausschluß einer Sinusknotenfunktionsstörung einer elektrophysiologischen Untersuchung. Patienten mit Engwinkelglaukom, chronisch obstruktivem Syndrom und dekompensierter Herzinsuffizienz wurden wegen der relativen Kontraindikationen für eine Autonome Blockade von dieser Studie ausgeschlossen.

2.2. Durchführung

Nach zweimaliger Punktion der vena femoralis wurden zwei quadripolare Katheter eingeführt, die unter Bildwandlerkontrolle, einer am medialen Drittel der Trikuspidalklappe zur Ableitung eines HIS Bündel Elektrogramms und eines Elektrogramms des unteren rechten Vorhofs, der andere im oberen rechten Vorhof zur Ableitung eines Vorhofelektrogramms und zur atrialen Stimulation platziert wurden. Gleichzeitig mit den intrakardialen Ableitungen wurde das Oberflächen- EKG mit den Ableitungen I, aVF und V1 mit einem Siemens Mingograph Düschreiber bei einer Schreibgeschwindigkeit von 100 mm/s registriert.

Methode

Stimuliert wurde mit einem Medtronic Stimulator (Typ 5427) bei doppelter diastolischer Reizstromschwelle und rechteckförmigen Impulsen von 1.8 ms Dauer.

2.3. Durchführung der pharmakologisch induzierten Autonomen Blockade

Die Autonome Blockade wurde nach dem Protokoll von Jose (35) durchgeführt. Nach der Kontrollmessung ohne Medikamente wurde unter RR- Kontrolle mittels eines Perfusors (Typ Braun ED) 0.2 mg/kg Körpergewicht Propranolol mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 1mg/min und anschließend 0.04 mg/kg Körpergewicht Atropin über 2 Minuten intravenös injiziert. Nach dem o.g. Autor ist mit Beginn der Autonomen Blockade etwa 5 Minuten nach Injektionsende zu rechnen, erkennbar an einer konstanten Herzfrequenz. Die Dauer dieser pharmakologischen Blockade des Autonomen Nervensystems wurde von Jose mit mindestens 30 Minuten angegeben.

2.4. Parameter

Als Parameter wurde die Sinuszykluslänge und die einfache und korrigierte Sinusknotenerholungszeit sowohl vor als auch nach Autonomer Blockade bestimmt.

Sinuszykluslänge (SCL)

Die Sinuszykluslänge wurde als das arithmetische Mittel der RR- Abstände zehn aufeinanderfolgender Sinusaktionen bestimmt.

Sinusknotenerholungszeit (SNRT)

Die einfache Sinusknotenerholungszeit wurde als das längste erste poststimulatorische Intervall der Vorhofaktionen nach schneller atrialer Stimulation mit

Frequenzen von 80 bis 160/min und einer Stimulationsdauer von 1 Minute bestimmt.

Korrigierte Sinusknotenerholungszeit (CSNRT)

Die korrigierte Sinusknotenerholungszeit errechnet sich aus der Differenz zwischen der einfachen Sinusknotenerholungszeit und der Sinuszykluslänge.

Nach Autonomer Blockade wird im Folgenden die Sinuszykluslänge als intrinsische Sinuszykluslänge (ISCL), die Sinusknotenerholungszeit als intrinsische Sinusknotenerholungszeit (ISNRT), die korrigierte Sinusknotenerholungszeit als intrinsische Sinusknotenerholungszeit (ICSNRT) und die Ruheherzfrequenz (RHR) als intrinsische Herzfrequenz (IHR) bezeichnet.

2.5. Normwerte

Gemäß den von Alboni ermittelten Normwerten wurde jede CSNRT von kleiner oder gleich 350ms und jede ICSNRT von kleiner oder gleich 240ms als normal angesehen. Als pathologisch galt jede CSNRT bzw. ICSNRT, die diese Grenzwerte überschritt. (1)

2.6. Statistische Auswertung

Da bei der Heterogenität des Gesamtkollektivs nicht davon ausgegangen werden konnte, daß die Verteilung der

betrachteten Merkmale in den Untergruppen aus einer normal- (Gauss) verteilten Grundgesamtheit stammte, wurden zur Überprüfung von Arbeitshypothesen nichtparametrische Verfahren verwandt. Deshalb wird der Medianwert zur Charakterisierung des Mittels angegeben.

Zur Überprüfung einer in den verschiedenen Untergruppen differierenden Geschlechtsverteilung wurde der Chi Quadrat Anpassungstest für zweidimensionale Kontingenztafeln angewandt.

Die Korrelationen bezüglich des Alters wurden mittels Regression erster Art und die jeweiligen 95% Toleranzhyperbeln unter Zuhilfenahme von Student's t-Test, die Korrelationen SNRT - SCL und ISNRT - ISCL mittels Regressionen zweiter Art und die jeweiligen 95% Toleranzellipsen unter Zuhilfenahme von Fisher's F-Test berechnet.

Wegen der bei Anwendung der Regression zweiter Art möglichen zwei Regressionsgeraden (y nach x; x nach y) wurde als Gerade die Verlängerung der langen Halbachse der Toleranzellipse, die das arithmetische Mittel beider möglicher Regressionsgeraden darstellt, angegeben.

Die Werte zur Errechnung des Signifikanzniveaus wurden den Tabellen der Dokumenta Geigy entnommen.

3. Ergebnisse

3.1. Klassifizierung bezüglich Autonomer Blockade

Das Gesamtkollektiv wurde nach den korrigierten Sinusknotenerholungszeiten vor und nach Autonomer Blockade in vier Untergruppen unterteilt:

Gruppe A: CSNRT $\leq$ 350ms; ICSNRT $\leq$ 240ms

Gruppe B: CSNRT $>$ 350ms; ICSNRT $\leq$ 240ms

Gruppe C: CSNRT $\leq$ 350ms; ICSNRT $>$ 240ms

Gruppe D: CSNRT $>$ 350ms; ICSNRT $>$ 240ms

	n	m	f	Alter : $\bar{x}$	
A	23	14	9	21-64	41
B	10	8	2	15-73	45
C	8	6	2	50-72	65.5
D	25	8	17	18-81	68
E	5	3	2	32-61	48
	71	39	32	15-81	54

Tab. 1 Charakterisierung der Gruppen A - E;
 $\bar{x}$ $\hat{=}$ Medianwert

Ergebnisse

Gruppe A und B lassen sich demnach als Patienten mit normaler intrinsischer Sinusknotenfunktion und die Angehörigen von Gruppe C und D als Patienten mit pathologischer intrinsischer Sinusknotenfunktion definieren.

Neben diesen vier Gruppen kann man noch eine fünfte Gruppe E definieren, deren Patienten insofern einen Sonderfall darstellen, als sie eine extrem niedrige ICSNRT von unter 30 ms aufweisen, wobei sich primär nicht sagen läßt, ob sie eine übernormale Sinusknotenfunktion besitzen oder die kurzen Werte auf einer verlängerten ICSNRT nach Sinusknoteneintrittsblock beruhen.

Betrachtet man die Altersverteilung im Gesamtkollektiv (Abb. 1), fällt eine Häufung höheren Alters auf. Dabei weisen die Untergruppen mit normaler intrinsischer Sinusknotenfunktion ein niedrigeres Alter als die Untergruppen C und D auf;

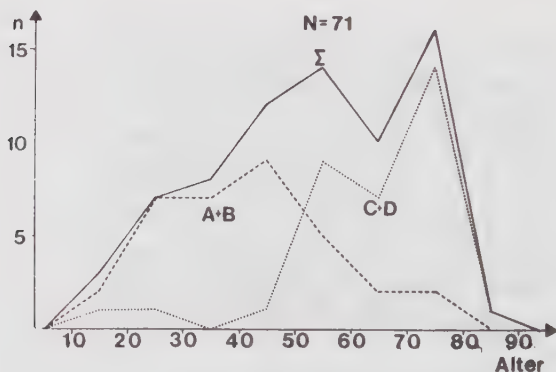


Abb. 1a Altersverteilung der Gruppen mit normaler (A+B); pathologischer intrinsischer Sinusknotenfunktion (C+D) und des Gesamtkollektivs (Σ)

eine besonders hohe Diskrepanz im Alter zeigen die Gruppen A und D. (Abb. 2)

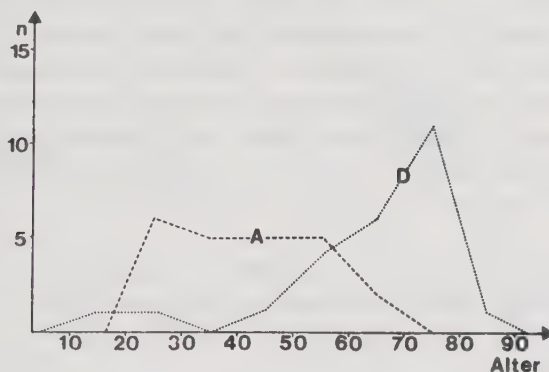


Abb. 1b Altersverteilung in Gruppe A und D

Auch bei der Geschlechtsverteilung auf die einzelnen Gruppen (Abb. 2) zeigen sich deutliche Unterschiede. So finden sich in Gruppe A gehäuft Männer und in Gruppe D gehäuft Frauen.

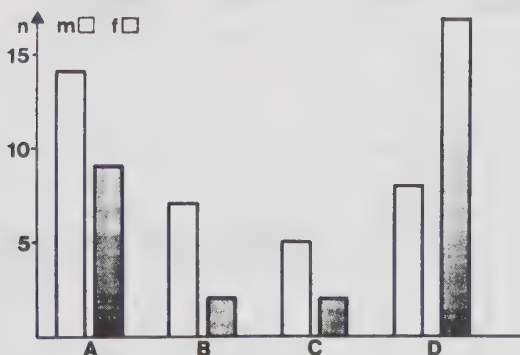


Abb. 2 Geschlechtsverteilung in den Gruppen A - D, Frauen gerastert

Betrachtet man in den einzelnen Gruppen die gemessenen Parameter vor und nach Autonomer Blockade (Abb. 3-5), erkennt man in Gruppe A eine Abnahme aller gemessener Parameter nach Autonomer Blockade. Im Gegensatz dazu zeigt Gruppe D ein sehr inhomogenes Verhalten besonders im Falle der einfachen und korrigierten Sinusknotenerholungszeiten. Gerade Patienten mit hochpathologischer Sinusknotenfunktion zeigen bezüglich einfacher und korrigierte Sinusknotenerholungszeiten einen erheblich geringeren Abfall manche sogar eine Zunahme.

In den Gruppen B und C läßt sich aufgrund der niedrigen Patientenzahlen kein eindeutiges Verhalten beschreiben.

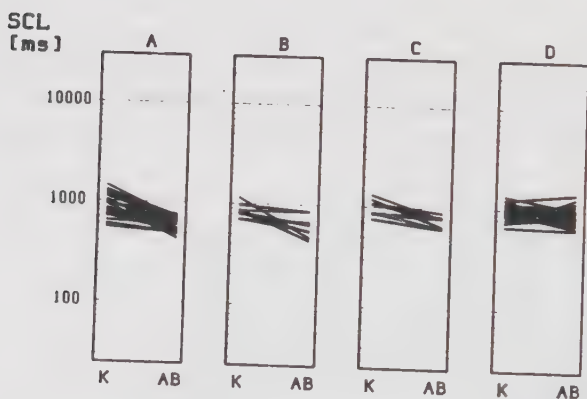


Abb. 3 Sinuszykluslänge in den einzelnen Gruppen vor (K) und nach Autonomer Blockade (AB)

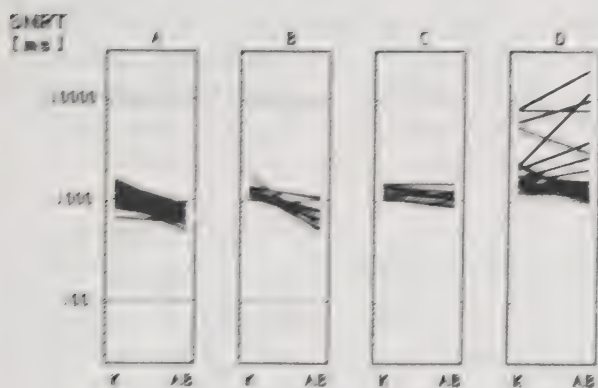


Abb. 4 Sinuskritischerholungszeit in den Gruppen A - D vor (K) und nach autonomen Blockade (AB)



Abb. 5 Klirrigelte Sinuskritischerholungszeiten in den Gruppen A - D vor (K) und nach autonomen Blockade (AB)

3.2. Korrelationen

In den meisten Fällen ließen sich aus statistischen Gründen nur lineare Korrelationen für die entsprechenden Parameter nach Autonomer Blockade errechnen; fanden sich schon vor Autonomer Blockade lineare Korrelationen, wird dies explizit angegeben.

3.2.1. Korrelation ISCL - Alter

1966 zeigte Jose (35) eine Korrelation zwischen intrinsischer Herzfrequenz, und dem Alter in einem Normalkollektiv.

Deshalb wurde auch bei den Patienten mit normaler Sinusknotenerholungszeit vor und nach Autonomer Blockade (Gruppe A) die ISCL auf eine Korrelation mit dem Alter untersucht. Es fand sich folgende Regressionsgleichung:

$$\text{ISCL} = 466 + 3.7 \text{ Alter} ; r=0.51$$

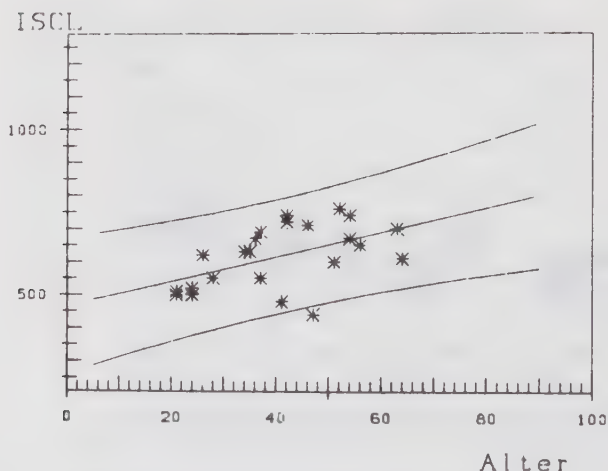


Abb. 6 Korrelation ISCL zu Alter in Gruppe A mit Regressionsgerade und 95% Toleranzhyperbeln

Auch für Gruppe D, der vor und nach Autonome Blockade pathologischen Untergruppe, fand sich für die ISCL eine mäßige positive Korrelation zum Alter, wobei sich aber die Regressionsgerade von der der normalen Untergruppe deutlich unterscheidet.

$$\text{ISCL} = 504 + 6.85 \text{ Alter} ; r=0.51$$

Andererseits fand sich für die Sinuszykluslänge vor Autonome Blockade in beiden Untergruppen keine Korrelation zum Alter der Patienten.

3.2.2. Korrelation ISNRT - Alter

Korreliert man bei der normalen Untergruppe A die Sinusknotenerholungszeit nach Autonome Blockade mit dem Alter, erhält man folgende schwache Korrelation:

$$\text{ISNRT} = 554 + 4.75 \text{ Alter} ; r=0.49$$

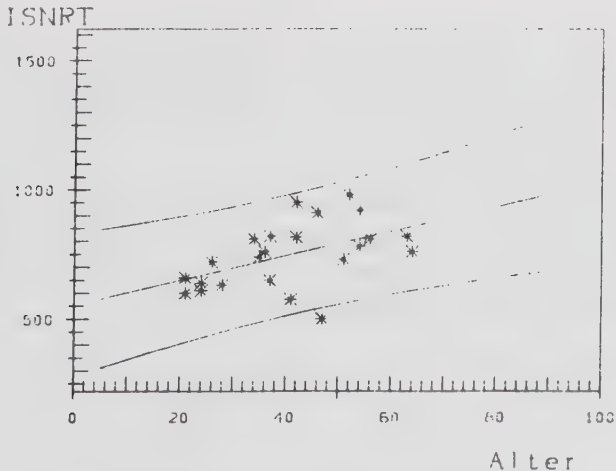


Abb. 7 Korrelation ISNRT zu Alter in Gruppe A mit Regressionsgerade und 95% Toleranzhyperbeln

In Gruppe D ist die lineare Regression wegen der Abweichung der Verteilung der ISNRT von der Gauss-Verteilung nicht anwendbar.

3.2.3. Korrelation ICSNRT - Alter

Nachdem sich bei Patienten mit normaler Sinusknotenfunktion vor und nach Autonomer Blockade eine Korrelation zwischen ISNRT und dem Alter ergab, wurde auch die korrigierte Sinusknotenerholungszeit nach Autonomer Blockade auf eine Abhängigkeit vom Alter überprüft und folgendende nur noch schwache Korrelation gefunden:

$$\text{ICSNRT} = 87.8 + 1.06 \text{ Alter} ; r=0.31$$

3.2.4. Korrelation ISNRT - ISCL

Da in Gruppe A nach Autonomer Blockade sowohl die Sinuszykluslänge als auch die Sinusknotenerholungszeit mit dem Alter korrelierte, wurde untersucht, ob auch eine direkte Korrelation zwischen diesen Größen existiert. Nach Korrelation zweiter Art erhält man für diese Korrelation zwei Regressionsgeraden (y nach x; x nach y), deren arithmetisches Mittel die Gerade der Toleranzellipse (lange Halbachse) mit folgender Gleichung darstellt:

$$\text{ISNRT} = -85.1 + 1.35 \text{ ISCL} ; r=0.96$$

Bei einem derartig hohen Korrelationskoeffizient darf man schon von einer vollständigen Korrelation reden.

Im Gegensatz zu den in 3.2.1. bis 3.2.3. korrelierten Parametern ergab sich in Gruppe A sogar für eine Korrelation von SNRT und SCL, das heißt auch schon vor Autonomer Blockade, eine sehr hohe Korrelation:

$$\text{SNRT} = 216 + 0.99 \text{ SCL} ; r=0.93$$

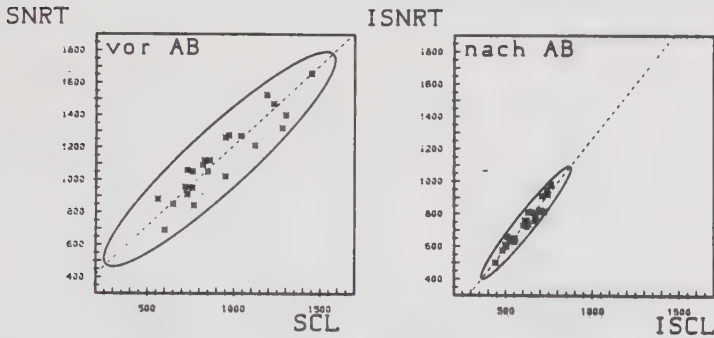


Abb. 8 Korrelation SNRT - SCL (li) und ISNRT - ISCL in Gruppe A mit 95% Toleranzellipsen im gleichen Maßstab!

3.2.5. Korrelation ICSNRT - ISCL

Ähnlich wie in 3.2.4. wurde untersucht, ob für Gruppe A schon vor AB eine Korrelation dieser Größen existiert und folgende Regressionsgleichung gefunden:

$$\text{ICSNRT} = -62.5 + 0.32 \text{ ISCL} ; r=0.62$$

Im Gegensatz zur Korrelation SNRT - SCL fand sich keine Korrelation zwischen CSNRT und SCL.

3.3. Quotient aus Sinusknotenerholungszeit und Sinuszykluslänge

Betrachtet man sowohl die Toleranzellipsen als auch die Korrelationskoeffizienten der Korrelationen SNRT - SCL und ISNRT - ISCL, so fällt eine sehr niedrige Streuung um die Regressionsgerade auf. Da der Abszissenabschnitt der Regressionsgleichung der Korrelation ISNRT - ISCL niedrig im Verhältnis zum Wertebereich ist, liegt es nahe, auch den Quotienten aus beiden Größen (IQSNRT) zu untersuchen.

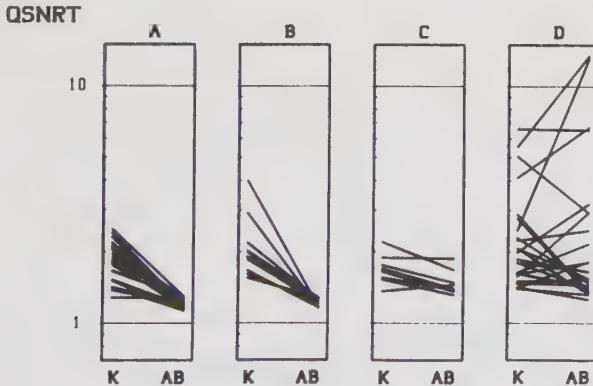


Abb. 10 Quotient aus Sinusknotenerholungszeit und Sinuszykluslänge in Gruppe A - D vor (K) und nach Autonomer Blockade (AB)

Hierbei fand sich ein ähnliches Verhalten bezüglich Autonomer Blockade wie bei der einfachen und korrigierten Sinusknotenerholungszeit, allerdings weist der Quotient SNRT/SCL eine von der Gauss-Verteilung abweichende Verteilung auf, während die IQSNRT als Quotient aus

Ergebnisse

ISNRT/ISCL mit den Parametern

$$\text{ISNRT/ISCL} = \text{IQSNRT} = 1.21 \pm 0.05$$

einer Gauss Verteilung folgt und im Gegensatz zur ICSNRT altersunabhängig ist. ($r=0.07$)

3.4. Überprüfung an den nicht normalen Untergruppen

Innerhalb des altersabhängigen 95% Toleranzbereichs der ISCL befanden sich von

Gruppe B 10/10 = 100%

Gruppe C 8/8 = 100%

Gruppe D 13/27 = 48%

Gruppe E 3/5 = 60%

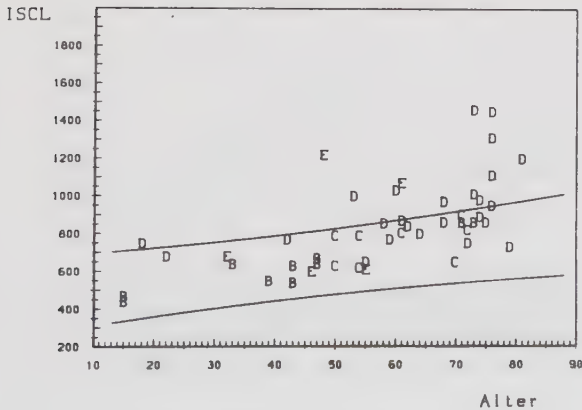


Abb. 11 Altersentsprechende ISCL in Gruppe B - E in Bezug auf den 95% Toleranzbereich der Regression ISCL zu Alter in Gruppe A

Ergebnisse

Innerhalb des altersabhängigen 95% Toleranzbereichs der ISNRT von

Gruppe B 10/10 = 100%

Gruppe C 3/8 = 38%

Gruppe D 2/27 = 7%

Gruppe E 4/5 = 80%

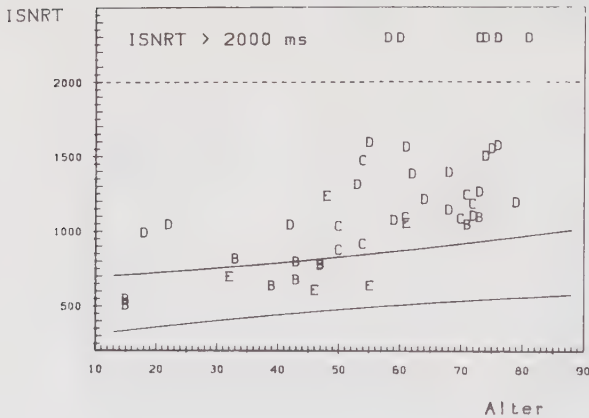


Abb. 12 Altersentsprechende ISNRT in Gruppe B - E in Bezug auf den 95% Toleranzbereich der Regression ISNRT zu Alter in Gruppe A

innerhalb der 95% Toleranzellipse der Korrelation ISNRT - ISCL von

Gruppe B 9/10 = 90%

Gruppe C 0/8 = 0%

Gruppe D 0/27 = 0%

Gruppe E 0/5 = 0%

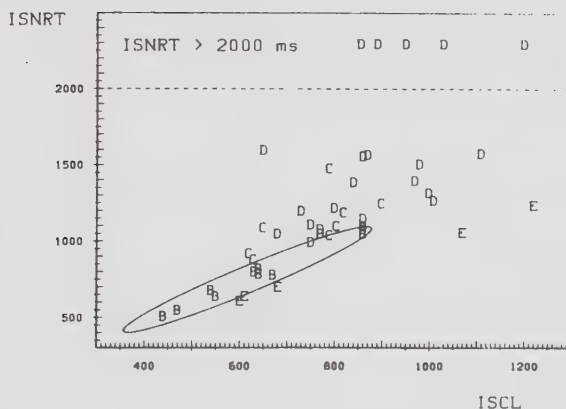


Abb. 13 Werte der Gruppen B - E in Bezug auf die 95% Toleranzellipse der Korrelation ISNRT zu ISCL in Gruppe A

innerhalb des 95% Toleranzbereichs der IQSNRT von

Gruppe B 10/10 = 100%

Gruppe C 0/8 = 0%

Gruppe D $1/27 = 4\%$

Gruppe E 0/5 = 0%

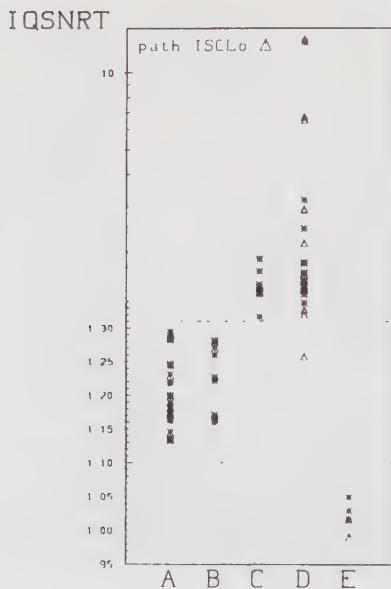


Abb. 14 IQSNRT in den Gruppen A - E in Bezug auf den 95% Toleranzbereich (unterbrochene Linien); pathologische altersentsprechende ISCL durch Dreieck gekennzeichnet

3.5. Bestimmung der Wertigkeit intrinsischer Funktionsparameter an zwei Kollektiven aus der Literatur

Um für die gefundenen Toleranzbereiche der Korrelationen eine Wertigkeit bestimmen zu können, wurde sich der für ein normales Kollektiv von Alboni (1) und für ein pathologisches Kollektiv der von Kang (37) ermittelten Daten bedient.

so liegen innerhalb der 95% Toleranzhyperbeln der Korrelation ISCL - Alter

von den normalen Patienten Albonis $20/20 = 100\%$
 von den pathol. Patienten Kangs $9/22 = 41\%$

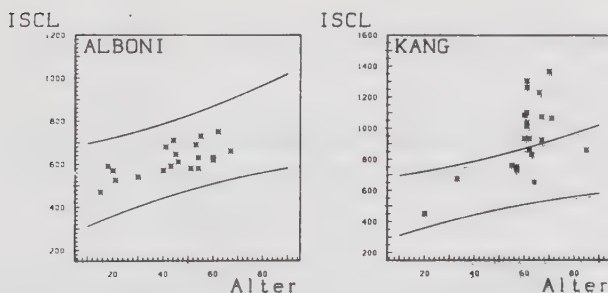


Abb. 15 Werte der Kollektive Albonis und Kangs in Bezug auf den 95% Toleranzbereich der Korrelation ISCL zu Alter in Gruppe A

innerhalb der 95% Toleranzhyperbeln der Korrelation ISNRT - Alter

von den normalen Patienten Albonis $20/20 = 100\%$
 von den pathol. Patienten Kangs $5/22 = 23\%$

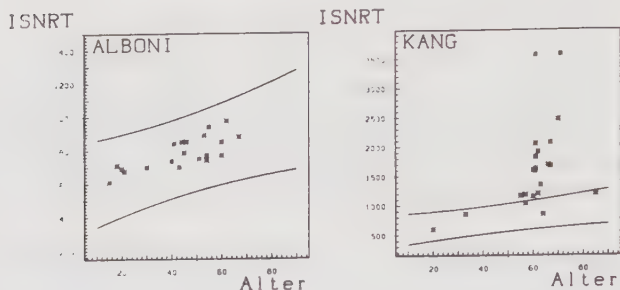


Abb. 16 Werte der Kollektive Albonis und Kangs in Bezug auf den 95% Toleranzbereich der Korrelation ISNRT zu Alter in Gruppe A

innerhalb der 95% Toleranzellipse der Korrelation ISNRT - ISCL

von den normalen Patienten Albonis $19/20 = 95\%$
 von den pathol. Patienten Kangs $3/22 = 14\%$

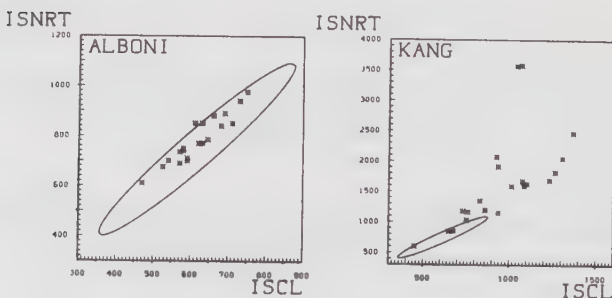


Abb. 17 Werte der Kollektive Albonis und Kangs in Bezug auf den 95% Toleranzbereich der Korrelation ISNRT zu ISCL

innerhalb des 95% Toleranzbereichs des Quotienten ISNRT/ISCL (IQSNRT)

von den normalen Patienten Albionis $17/20 = 85\%$

von den pathol. Patienten Kangs $3/22 = 14\%$

IQSNRT

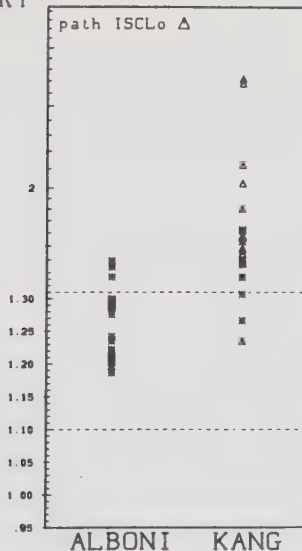


Abb. 18 IQSNRT der Kollektive Albionis und Kangs in Bezug auf den 95% Toleranzbereich (unterbochene Linien); pathologische altersentsprechende ISCL durch Dreieck gekennzeichnet

Bei zusätzlicher Einbeziehung der 95% Toleranzhyperbel der altersbezogenen ISCL liegen innerhalb dieses Toleranzbereichs $2/22 = 9\%$ der pathologischen Patienten Kangs.

Ergebnisse

Innerhalb des 95% Toleranzbereichs der ICSNRT ($ICSNRT < 240ms$) befinden sich $4/22 = 18\%$ ohne, und $3/22 = 14\%$ unter Einbeziehung des Normbereichs der altersbezogenen ISCL, der pathologischen Patienten Kangs. Für die normalen Patienten Albonis läßt sich analog keine Wertigkeit der ICSNRT berechnen, da die Gruppeneinteilung anhand der von ihm publizierten Daten vorgenommen wurde.

4. Diskussion

4.1 Histologische und physiologische Grundlagen normaler und gestörter Sinusknotenfunktion

Als primärer Schrittmacher des Herzens weist der Sinusknoten sowohl in histologischer als auch in elektrophysiologischer Hinsicht Unterschiede zum spezifischen Reizleitungs- und Arbeitsmyokard des Herzens auf.

So unterschied James (27) zwei verschiedene Zellarten im Sinusknoten: Haupt oder P- Zellen und Verbindungszellen.

Die Hauptzellen sind blasse, glykogenreiche, myofibrillenarme, von kollagenen Fasern voneinander getrennte Zellen, die durch myofibrillenreiche Zwischenzellen miteinander und dem Vorhofsmyokard verbunden sind. Die Aufgabe der P- Zellen scheint die Bildung des Einzelpotentials, das von den Zwischenzellen innerhalb des Sinusknotens und auch des Vorhofs weitergeleitet wird, zu sein. (27)

Das Erregungsbildungsgewebe des Sinusknotens unterscheidet sich im Aktionspotential von den anderen Erregungsleitungsgeweben durch:

1. Eine spontane Phase 4 Depolarisation in der Diastole
2. Ein Ruhemembranpotential von -50 bis -65 mV im Gegensatz zu -90 mV des HIS- Purkinje Systems

3. Einen maximalen positiven "overshoot" während der Phase 0 Depolarisation von nur 0 - 15 mV gegenüber 20 - 35 mV bei HIS- Purkinje Fasern

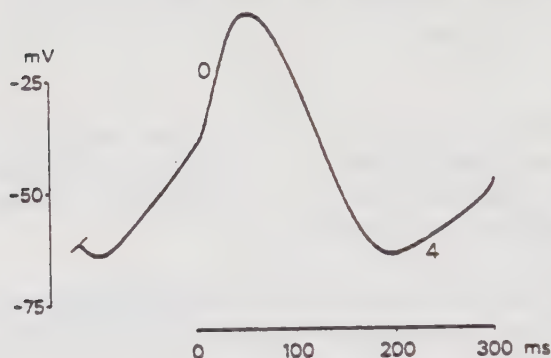


Abb. 19 Potentialverlauf in Schrittmacherzellen des Sinusknotens (3%)

Um mit diesem geringen Potential die Fasern des spezifischen Reizleitungsmyokards erregen zu können, scheint eine große Anzahl synchron arbeitender, elektrisch miteinander verbundener Hauptzellen erforderlich zu sein. Zwar konnten auch bei normaler Sinusknotenfunktion asynchron arbeitende Zellen nachgewiesen werden, die hohe Zahl synchronisierter Zellen reicht aber noch bei Weitem zur Bildung eines weiterleitbaren Aktionspotentials aus. So konnte selbst bei einer auf nur 10% der Norm verminderten Anzahl von Hauptzellen noch ein Sinusrhythmus gefunden werden. (39,61)

Eine Anpassung der Frequenz an den akuten Bedarf des Organismus erfolgt durch Dehnung des rechten Vorhofs bei

steigender Vorbelastung des Herzens, durch mechanische Reizung des Sinusknotens durch den ihn versorgenden Ast der rechten Koronararterie und durch Veränderungen des Ruhemembranpotentials durch das Autonome Nervensystem. (28)

Durch die große Anzahl synchron arbeitender Zellen bei normaler Sinusknotenfunktion ist der Sinusknoten junger, gesunder Patienten wenig anfällig für äußere Störungen. Die, wenn auch nur geringe, Unterdrückbarkeit der Sinusknotenautomatie durch hochfrequente atriale Stimulation wurde dabei auf eine Hyperpolarisation der Membran durch Acetylcholinausschüttung im Bereich des Sinusknotens zurückgeführt. Da sich aber diese Unterdrückbarkeit durch Atropin nur verringern aber nicht gänzlich aufheben ließ, wurden auch andere Entstehungsmechanismen wie eine Permeabilitätsänderung für Kalium Ionen diskutiert. (3,25,40)

Bei älteren Patienten konnten Lekieffre und Mitarbeiter (39) eine Verminderung der Hauptzellen zu Gunsten einer Zunahme der interzellulär gelegenen kollagenen Fasern beobachten. Eine noch weitgehendere Verminderung von Hauptzellen wiesen die Sinusknotenpräparationen von Patienten mit gestörter Sinusknotenfunktion auf, bei denen eine vermehrte Störanfälligkeit des Sinusrhythmus zu beobachten ist. Während bei normaler Sinusknotenfunktion bei asynchroner Tätigkeit einiger Schrittmacherzellen die Erregungsschwelle durch die immer noch sehr zahlreich vorhandenen synchron arbeitenden Zellen erreicht werden kann, fehlt anscheinend bei gestörter Sinusknotenfunktion eine entsprechende Anzahl synchron arbeitender Schrittmacherzellen - die Erregungsschwelle des Vorhofs wird nicht mehr erreicht.

Mit diesen Befunden läßt sich auch die chronische Sinusbradykardie, der chronische sinuatriale Block und die vermehrte Unterdrückbarkeit des Sinusknotens durch elektrische Stimulation bei Patienten mit Krankem Sinusknoten pathogenetisch erklären.

Im Falle des chronischen sinuatrialen Blocks und der chronischen Sinusbradykardie scheint nicht zu jedem Zeitpunkt, sondern nur intermittierend eine synchrone Tätigkeit einer genügenden Anzahl von Schrittmacherzellen vorzuliegen, während bei der elektrischen Stimulation zu der gleichmäßigen Membranhyperpolarisation aller Schrittmacherzellen noch eine zusätzliche Desynchronisation vorzuliegen scheint.

Somit ist im Fall normaler Sinusknotenfunktion durch die gleichmäßige Hyperpolarisation der Schrittmacherzellen bei nur geringer Anzahl asynchron arbeitender im Verhältnis synchronisierter Zellen die Reaktion auf atriale Stimulation mit der Erzeugung des Sinusrhythmus durch einen gleichartigen Entstehungsmechanismus miteinander gekoppelt; bei gestörter Sinusknotenfunktion scheint durch die nicht gleichmäßige Desynchronisation aller Schrittmacherzellen diese Kopplung aufgehoben zu sein.

4.2. Autonome Blockade

Die normale Sinusknotenfunktion beruht auf einer komplexen, balanzierten Interaktion zwischen den intrinsischen elektrophysiologischen Eigenschaften des Reizleitungs- und Reizbildungsgewebes des Sinusknotens und des ihn umgebenden perinodalen Gewebes einerseits und extrinsischer, extrakardialer Faktoren andererseits. Von diesen extrinsischen Faktoren scheint dem Autonomen Nervensystem eine übergeordnete Rolle zuzuschreiben zu sein. (7,15,20-30,33-35, 40,52)

Deshalb wurde versucht, den Einfluß des Autonomen Nervensystems mittels zusätzlicher Tests bei der elektrophysiologischen Untersuchung der Sinusknotenfunktion abzuschätzen; die diesbezüglichen Studien sind aber wegen sich unterscheidender Protokolle nur in den seltensten Fällen direkt vergleichbar. So wurden neben direkten pharmakologischen Interventionen wie Stimulation oder Blockade des kardialen Sympathikus bzw. Parasympathikus auch indirekt den autonomen Tonus modifizierende Tests, wie der von Gorlin (23) vorgeschlagene Valsalva Test, verschiedene Belastungstests oder das über der Barorezeptorenreflex wirkende Hydralazin als zusätzliche Mittel vorgeschlagen. (17,23,51,53)

Bei ungestörter Sinusknotenfunktion vermindert Atropingabe sowohl die Zykluslänge als auch die einfache und korrigierte Sinusknotenerholungszeit, die durch die Gabe von Propranolol nicht signifikant beeinflusst wird. (14,41,57)

Im Falle gestörter Sinusknotenfunktion ist die Wirkung parasympatholytischer Pharmaka nicht mehr homogen. So

beobachtete Fowler (19) bei Patienten mit symptomatischer Sinusbradykardie nach Atropingabe einen Anstieg der Herzfrequenz und eine Besserung der Symptomatik und empfahl deshalb Atropin zu deren Therapie. Kurze Zeit später wurde jedoch von anderen Autoren mehrfach eine paradoxe Verminderung der Herzfrequenz auf Atropin festgestellt, die mit Atropinrefraktarität, exzessiv hoher reflektorischer Ausschüttung von Acetylcholin, einem direkten Effekt des Atropins auf das Myokard und einem stark verminderten Sympathikotonus erklärt wurde. (4,42,49,56)

Auch bei der einfachen und korrigierten Sinusknoten-erholungszeit wurde neben einer Verminderung dieser Parameter bei der Mehrzahl der symptomatischen Patienten bei einigen ein paradoxer Atropineffekt beschrieben, der hauptsächlich auf die Aufdeckung eines latenten Sinusknoten-eintrittsblocks durch die positiv dromotrope Wirkung des Atropins zurückgeführt wurde, weshalb Reiffel empfahl, die Reaktion auf Atropingabe als zusätzliches diagnostisches Hilfsmittel bei der elektrophysiologischen Untersuchung der Sinusknotenfunktion zu verwenden. (4,42,43,48,49,56)

Die vollständige pharmakologische Autonome Blockade durch kombinierte Gabe von Propranolol 0.2 mg/kg Körpergewicht und Atropin 0.04 mg/kg Körpergewicht, mit der im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Ansätzen auch eine Blockade kardialersympathischer Efferenzen verbunden ist, wurde zwar schon 1966 von Jose (35) beschrieben, aber erst 1978 von Jordan (31) in die elektrophysiologische Diagnostik eingeführt.

Mit dieser kombinierten Blockade, die in ähnlicher Art, jedoch anderen Dosierungen, auch von anderen Autoren vorgeschlagen wurde, lassen sich in etwa die Bedingungen

eines denervierten Herzens für eine Zeit von etwa 30 Minuten erfüllen. Der Einfluß anderer, die intrinsische Herzfunktion modifizierender extrinsischer Einflüsse wie Körpertemperatur, Anämie, Glykosidtherapie, Störungen im Elektrolythaushalt und hormonelle Dysregulationen läßt sich jedoch bei normaler Laborchemie, normaler physikalischer Untersuchungsbefunde und Absetzung aller kardial wirksamer Medikation vor der Untersuchung nahezu ausschließen. (12,20,32-34,63)

Mit Hilfe dieses zusätzlichen diagnostischen Hilfsmittels konnte Jordan (31) die schon 1957 von Brasil (7) postulierte autonome Störung der Sinusknotenfunktion elektrophysiologisch sichern und anhand der Autonomen Blockade in intrinsische und extrinsische Störungen einteilen.

4.3. CSNRT als Parameter

Bereits Ende des letzten Jahrhunderts beschrieb Gaskell (22) nach elektrischer Stimulation isolierter Schildkrötenherzen einen supprimierenden Effekt, der in ähnlicher Form von Hutter und Trautwein (26) nach parasymphathischer Stimulation des Herzens beobachtet wurde.

Deshalb wurde angenommen, daß der Unterdrückbarkeit des Sinusknotens nach schneller elektrischer Stimulation eine Membranhypervolarisation durch Acetylcholin zugrunde läge. (3,40)

Da Atropingabe diesen Effekt zwar vermindern, jedoch nicht ganz unterdrücken konnte, nahm Lu (40) an, daß auch andere Mechanismen wie eine Permeabilitätsänderung für Kalium Ionen ursächlich daran beteiligt sein müssen.

Im Gegensatz zu den vorhergenannten Autoren, die ihre Beobachtungen an Tieren bzw. an isolierten Tierorganen vornahmen, beschrieb Mandel 1971 den "overdrive suppression test" erstmals am menschlichen Herzen in situ und führte dabei die elektrische atriale Stimulation als diagnostisches Hilfsmittel in die Beurteilung der Sinusknotenfunktion ein. Dabei machte er die Beobachtung, daß bei asymptomatischen Patienten generell das erste poststimulatorische Intervall das Längste ist - die Sinusknotenerholungszeit "SNRT". (41,42)

Von der von Mandel (41) publizierten einfachen Sinusknotenerholungszeit als längste poststimulatorische Pause ging Narula (44) 1972 wegen der Abhängigkeit der Sinusknotenerholungszeit von der Ruheherzfrequenz ab, indem

er die korrigierte Sinusknotenerholungszeit als Differenz zwischen der SNRT und der Sinuszykluslänge in die Diagnostik der Sinusknotenfunktionsstörungen einführte.

Gupta und Mitarbeiter (25) bezweifelten 1974 erstmals die klinische Wertigkeit der atrialen Stimulation in der Diagnostik des Kranken Sinusknotens, worin er von anderen Autoren bestätigt wurde. Für die Wertigkeit der CSNRT in der Diagnostik des Sinusknoten - Syndoms errechneten diese eine Sensitivität von 60 -70% und eine Spezifität von 90 -100% . (21,25,46,47, 50,60)

Im Gegensatz zu der fehlenden hohen Sensitivität zeichnet sich die CSNRT jedoch durch eine sehr hohe Reproduzierbarkeit aus, wenn Stimulationsfrequenz, überschwellige Stimulations- stromstärke, Tageszeit der Untersuchung beibehalten und herzwirksame Medikation entsprechend ihrer Wirkungsdauer vor der Untersuchung abgesetzt werden. (10,62)

Thormann forderte auch Stimulationsfrequenzen oberhalb 140/min, bei denen schon Mandel einen Abfall der Sinusknotenerholungszeit bei asymptomatischen und einen verminderten Einfluß auf die SNRT symptomatischer Patienten beobachtete. (41,62)

Für dieses Phänomen machte Aizawa den reflektorischen Blutdruckabfall bei hohen Frequenzen verantwortlich, wohingegen Mandel einen Zusammenhang mit einem Blutdruckabfall negierte. (2,41)

Die Untersuchung der Sinusknotenfunktion nach Ausschluß kardiotroper vegetativer Einflüsse scheint erst die Wertigkeit der atrialen Stimulation und damit der ICSNRT auf

Diskussion

das erforderliche Maß zu erhöhen. (64,66)

4.4. Statische Normwerte

Seit Mandel wurden von zahlreichen Autoren Normwerte für die einfache und korrigierte Sinusknotenerholungszeit vorgestellt. (8,14,25,41,44,56,68)

Den meisten Studien fehlt es aber an scharfen Ausschlußkriterien für das Normalkollektiv. Steinbeck (56) bezeichnet beispielsweise bei seinem Normalkollektiv die elektrophysiologische Untersuchung nur als diagnostisch begründet, wobei nicht näher spezifiziert wird, welche Indikationsstellung vorlag und wodurch sich die Patienten mit normaler Sinusknotenfunktion im Einzelnen von den Patienten mit pathologischer Sinusknotenfunktion unterschieden.

Das Normalkollektiv der meisten obengenannten Studien besteht aus Patienten ohne klinische, anamnestische und elektrokardiographische Symptomatik einer gestörten Sinusknotenfunktion, die zusätzlich zur Indikation einer elektrophysiologischen Untersuchung bei Störungen des AV-Knotens, des Ventrikels oder bei Verdacht auf WPW- Syndrom atrial stimuliert wurden. Von den bestehenden Normwerten wurden die erst kürzlich von Alboni (1) publizierten Werte gewählt, dessen Studie sich in folgenden Punkten von den bisherigen Studien unterscheidet:

1. Untersuchung freiwilliger Probanden ohne Indikation zur elektrophysiologischen Untersuchung
2. Ausschluß von Herzkrankheit, Hypertonie, pathologischem Thorax Röntgenbefund, pathologischem 24h Langzeit EKG,

Bradykardie, Palpitationen, Allgemeinerkrankungen und pathologischer Labor- und Enzymchemie.

3. Bisher einzige Normwerte für SNRT bzw. CSNRT und SCL vor und nach Autonomer Blockade.

Damit ist bei diesem Kollektiv eine Beeinträchtigung der Sinusknotenfunktion durch Erkrankungen gleich welcher Art praktisch ausgeschlossen. (1)

4.5. Gruppeneinteilung bezüglich Autonomer Blockade

Im Gegensatz zu der Einteilung Jordans (31) nach der intrinsischen Herzfrequenz, die von den meisten Autoren übernommen wurde, wurden in dieser Studie die Patienten bezüglich ihrer korrigierten Sinusknotenerholungszeiten vor und nach Autonomer Blockade eingeteilt. (31,36,37,64,68)

Vorteil der Einteilung nach dem Verhalten bezüglich der Autonomen Blockade ist die Möglichkeit nach pathogenetischen Einflüssen des Autonomen Nervensystems unterscheiden zu können.

Gruppe A zeichnet sich durch normale korrigierte Sinusknotenerholungszeiten vor und nach Autonomer Blockade aus, so daß diese Patienten als sinusknotengesund anzusehen sind; ihre symptomatischen Intervalle beruhen somit auf extrasinusalen Störungen.

Die Störungen der Sinusknotenfunktion in Gruppe B, bei deren Angehörigen sich eine pathologische Sinusknotenfunktion nach Autonomer Blockade normalisierte, lassen sich als primär vegetative Störungen bei normaler intrinsischer Sinusknotenfunktion interpretieren. Diese Patienten scheinen ein zum Parasympathikotonus verschobenes Ruhegleichgewicht zu besitzen, das vermutlich bei geringgradigen vagotonen Reaktionen zu Störungen der Sinusknotenfunktion führt. Ihre Störungen der Sinusknotenfunktion beruhen somit auf den schon von Brasil (7) postulierten Störungen des Autonomen Nervensystems.

Die Patienten in Gruppe C zeigen bei normaler CSNRT erstmalig nach Autonomer Blockade pathologische Sinusknotenerholungszeiten. Bei ihnen scheint eine gering gestörte intrinsische Sinusknotenfunktion vorzuliegen, die im Ruhezustand durch das Autonome Nervensystem kompensiert wird. Bei Verschiebung des vegetativen Tonus in Richtung Parasympathikotonus fehlt die vegetative Kompensation, die Patienten fallen durch Sinusknotenfunktionsstörungen auf.

Die gravierendsten Störungen der Sinusknotenfunktion finden sich bei Patienten der Gruppe D, die zum Teil stark verlängerte Sinusknotenerholungszeiten vor und nach Autonomer Blockade besitzen. So finden sich auch in dieser Gruppe alle Patienten mit pathologischer intrinsischer Herzfrequenz. Bezüglich der Herzfrequenz fällt hier auf, daß bei diesen Patienten eine adäquate Verkürzung der Sinuszykluslängen nach Autonomer Blockade fehlt, einige Patienten zeigen sogar nach Autonomer Blockade einen Anstieg sowohl der Sinuszykluslänge als auch der einfachen und korrigierten Sinusknotenerholungszeit Interpretieren läßt sich dieses Verhalten durch einen zum Sympathikotonus verschobenen vegetativen Ruhetonus, der im Gegensatz zu Gruppe C die teilweise massiven Störungen der Sinusknotenfunktion nicht vollständig zu kompensieren vermag.

Gruppe E ist wegen der sehr niedrigen Werte der ICSNRT schlecht beurteilbar. So kommen für die erniedrigten Werte der korrigierten Sinusknotenerholungszeit zwei Erklärungsmöglichkeiten in Frage:

1. Die Patienten haben eine hochpathologische Sinusknotenerholungszeit nach Autonomer Blockade, die durch einen Sinusknoteneintrittsblock bei der letzten stimulierten Aktion überdeckt wird.

2. Die Patienten besitzen eine übernormale Sinusknoten-automatie verbunden mit einer geringeren Unterdrückbarkeit des Sinusknotens durch atriale Stimulation

Betrachtet man die Altersverteilung in den einzelnen Gruppen, findet sich ein erheblich höheres Alter in den Gruppen mit pathologischer ICSNRT, was sich mit der von Lekieffre gefundenen bindegewebigen Degeneration des Sinusknotens in höherem Alter deckt. (39)

Eine geschlechtsabhängige Häufung der intrinsischen Sinusknotenfunktionsstörungen ließ sich nicht finden, wobei fraglich bleibt, ob dies ein Effekt der geringen Zahl untersuchter Patienten ist, oder ob eine geschlechtsabhängige Altersverteilung vorliegt.

4.6. Korrelationen

Vor Einführung der atrialen Stimulation in die Diagnostik der Sinusknotenfunktion diente die Herzfrequenz in Verbindung mit ihrem Verhalten auf pharmakologische und physikalische Interventionen zur Beurteilung der Sinusknotenfunktion.

So zeigte Jose 1966, daß die, nach Ausschaltung vegetativer kardiotroper Efferenzen danach bestehende, von ihm als intrinsisch bezeichnete, Herzfrequenz eine altersabhängige interindividuell konstante Größe ist, deren Altersfunktion er mit

$$\text{IHRp} = 118.1 - 0.57 \text{ Alter}$$

angab. Das 95% Toleranzintervall gab er für Patienten unter 45 Jahren mit +14% und für Patienten oberhalb des 45. Lebensjahrs mit +18% an.

Da die Reaktion des Sinusknotens auf schnelle atriale Stimulation, auf dem gleichen Mechanismus zu basieren scheint, liegt es nahe, auch eine Abhängigkeit der ISNRT vom Alter zu erwarten:

$$\text{ISNRT} = 554 + 4.75 \text{ Alter}$$

Nach Autonomer Blockade konnte ebenfalls eine, allerdings nur sehr schwache, Korrelation zwischen der korrigierten Sinusknotenerholungszeit und dem Alter gefunden werden, die von Browne negiert wurde. (9)

Da sich, wie gezeigt wurde, sowohl für die ISNRT als die ICSNRT eine Altersabhängigkeit ergibt, scheint der hyperbelartige Toleranzbereich der Regression ISNRT zu Alter als besseres diagnostisches Hilfsmittel in der alterskorrigierten Betrachtung der Sinusknotenfunktion den statischen Normwerten der CSNRT vorzuziehen zu sein.

Wie in Abb. 7 und 8 zu erkennen ist, unterschreitet nur ein Patient von Gruppe A (Pat. 38) den altersbezogenen Normbereich sowohl der ISCL als auch der ISNRT, weshalb bei diesem Patienten wegen des gleichzeitigen Unterschreitens beider Normbereiche im Gegensatz zu Gruppe E eine übernormale Sinusknotenfunktion zu vermuten ist.

Unter der Arbeitshypothese eines gemeinsamen physiologischen Mechanismus sowohl für die spontane diastolische Depolarisation als auch die Reaktion auf schnelle Stimulation muß auch eine Abhängigkeit zwischen beiden Größen gefordert werden. So beschrieben Mandel und andere Autoren schon vor Autonomer Blockade eine sehr gute Korrelation dieser beiden Größen, wobei ihre Regressionsgeraden aber wegen ungenügender Dokumentation der zugrunde liegenden statistischen Parameter oder ungenügender Angaben der von ihnen in ihren Kollektiven bestimmten Parameter nicht vergleichbar sind. (37,38,41,54,68)

In Verbindung mit der Autonomen Blockade versuchte 1978 Jordan bei Patienten mit gestörter Sinusknotenfunktion eine lineare Korrelation zwischen der Abweichung der beobachteten intrinsischen Herzfrequenz von der unteren Schranke der berechneten intrinsischen Herzfrequenz und der Sinusknotenerholungszeit nach Autonomer Blockade zu finden, was ihm aber aus folgenden Gründen nicht gelingen konnte:

1. Eine Regression erster Art darf nur bei Gauss-Verteilung der abhängigen Variablen durchgeführt werden.
2. Zwei zueinander in reziprotem Zusammenhang stehende Größen lassen sich auf keinen Fall sinnvoll linear korrelieren, da sie eine hyperbelartige Korrelation aufweisen müssen.
3. Selbst bei hyperbelartiger Korrelation läßt sich wegen der Komplexität seines Ansatzes kein linearer Zusammenhang finden.

Für die Korrelation ISNRT - ISCL ließ sich für Gruppe A ein Korrelationskoeffizienten von 0.96 errechnen, was für die Theorie eines gemeinsamen Mechanismus für die ISNRT und ISCL spricht.

Im Gegensatz zu vorgenannten Autoren, die zu ihren Regressionen die hyperbelartigen Vertrauensbereiche angaben, wurden in dieser Arbeit für die Regressionsgeraden die Toleranzellipsen für die entsprechende zweidimensionale Verteilung errechnet: dadurch wird ein Bereich umschlossen, von einer Ellipse geschätzt, in dem mit 95% Wahrscheinlichkeit ein zu dieser Verteilung gehörender Patient zu liegen kommt.

Für diese für die Korrelation ISNRT - ISCL gefundene Toleranzellipse findet sich anhand der von Kang (37) und Alboni (1) untersuchten Kollektive eine sehr gute Klassifikation normaler und pathologischer Sinusknotenfunktion, weshalb anzunehmen ist, daß diese Toleranzellipse

ein geeignetes Mittel zur Aufdeckung von Störungen der Sinusknotenautomatie darstellt.

Betrachtet man die Wertigkeit der oben aufgestellten Korrelationen und ihre Selektivität bezüglich der nicht normalen Untergruppen, so scheint der Normalbereich der Korrelation ISNRT - ISCL die der anderen an Präzision weit zu übertreffen - selbst der Patient (Nr. 38), der sowohl die altersbezogene ISCL als auch ISNRT unterschritt, wird hiermit als normal erkannt, was auch für eine ungestörte Automatie bei übernormalen, denen eines jüngeren Probanden entsprechenden, Eigenschaften des Sinusknotens spricht.

Selbst die bisher nicht klar einzuordnende Untergruppe E erweist sich hier eindeutig als pathologische Untergruppe.

Wegen der geringeren praktischen Eignung der Toleranzellipse aufgrund ihrer sehr komplizierten Funktionsgleichung wird hier im Anschluß der Quotient aus intrinsischer Sinusknotenerholungszeit und der intrinsischen Sinuszykluslänge, die IQSNRT betrachtet.

4.7. Wertigkeit des Quotienten ISNRT / ISCL

Ausgehend von der Ansicht, daß eine im Betrag gleiche korrigierte Sinusknotenerholungszeit bei verschiedenen Sinuszykluslängen eine unterschiedliche Bedeutung besitzt, scheint die Wertigkeit des Quotienten ISNRT / ISCL, in dieser Arbeit als IQSNRT bezeichnet, der einfachen, durch Differenzbildung dieser zwei Parameter gewonnen Korrektur, der ICSNRT, überlegen zu sein, zumal eine Altersabhängigkeit bei einem Korrelationskoeffizienten von 0.07 praktisch zu verwerfen ist, während die ICSNRT mit einem Korrelationskoeffizient von 0.31 noch eine schwache Abhängigkeit vom Alter zeigt.

Bei Vergleich der Gaussverteilung beider Größen fällt sowohl eine erheblich geringere Streuung der IQSNRT als auch ein erheblich niedrigerer Variationskoeffizient (IQSNRT 0.04; ICSNRT 0.17) auf.

Betrachtet man die korrekten Klassifikationen der beiden Größen anhand des von Kang untersuchten pathologischen Kollektivs, besitzen die IQSNRT und die ICSNRT ähnliche gute Klassifikationen, wobei sie vermutlich in beiden Fällen betraglich zu niedrig ausfallen, da extrinsische Ursachen der Symptomatik in Kangs Kollektiv nicht ausgeschlossen wurden und sich beide Größen nur auf die intrinsische Sinusknotenfunktion beziehen.

4.8. Differenzierung der Störungen

Schon 1955 diskutierte Brasil Einflüsse des Autonomen Nervensystems als Ursache eines sinuatrialen Blocks und wies somit erstmalig auf die Möglichkeit einer Differenzierbarkeit der Sinusknotendysfunktion hin. Seitdem setzte sich die Auffassung einer Uneinheitlichkeit des "Kranken Sinusknotens" auch bei anderen Autoren durch; für die Differenzierung zwischen intrinsischen und extrinsischen Störungen wurde aber kein einheitliches Konzept vorgeschlagen. (7,12,31,36,37,52,63,64,66)

Mit Einführung der Autonomen Blockade in die elektrophysiologische Diagnostik der Sinusknotenfunktionsstörungen hatte Jordan 1978 erstmalig ein Mittel zur Hand, zwischen diesen beiden Formen differenzieren zu können. Leider läßt seine Einteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen nach normaler und pathologischer intrinsischer Herzfrequenz keine pathophysiologischen Schlußfolgerungen bezüglich vegetativer Einflüsse auf den Sinusknoten zu. (31)

Deshalb wurden die Patienten bezüglich ihrer korrigierten Sinusknotenerholungszeiten vor und nach Autonomer Blockade eingeteilt, womit 3 Formen der Sinusknotenfunktionsstörungen unterschieden werden können:

1. Rein autonome Störungen bei normaler intrinsischer Sinusknotenfunktion (Gruppe B)
2. Autonom kompensierte intrinsische Störungen der Sinusknotenfunktion (Gruppe C)

3. Kombinierte intrinsische und autonome oder nicht autonom kompensierbare intrinsische Störungen der Sinusknotenfunktion (Gruppe D)

Wir nahmen weiterhin an, daß der Mechanismus der diastolischen Depolarisation, das heißt die Erzeugung der Ruhe- bzw. der intrinsischen Herzfrequenz, und die Reaktion des Sinusknotens auf hochfrequente Depolarisation auf gleichen oder zumindestens ähnlichen physiologischen Mechanismen beruhen, was durch die geringe Streuung der Korrelation ISNRT - ISCL und der IQSNRT im Falle normaler Sinusknotenfunktion auch bestätigt zu sein scheint.

Im Fall gestörter intrinsischer Sinusknotenfunktion scheint dieser strenge Zusammenhang allerdings gestört zu sein. So erkennt man hohe IQSNRT bei nicht oder nur gering abnormer ISCL und nur gering abnormale IQSNRT bei pathologischer ISCL.

Dementsprechend scheint auch noch zwischen Störungen der Automatie und Störungen der Chronotropie zu unterscheiden sein, wobei die Störungen der Automatie für den "Kranken Sinusknoten" als obligatorisch anzusehen sind.

5. Schlußbemerkungen

Trotz der Befunde dieser Studie darf nicht übersehen werden, daß die Ergebnisse dieser Studie bestenfalls tendenziell und qualitativ zu werten sind. Auch, wenn in dieser Arbeit in den einzelnen Fällen quantitative Werte für Klassifikationen und Normbereiche errechnet und angegeben wurden, so weisen doch aufgrund der relativ niedrigen Zahlen untersuchter Patienten die exakten Vertrauensbereiche eine relativ hohe Streuung auf. So betragen die 95% Vertrauensgrenzen einer korrekten Klassifikation von 100% bei einer Stärke der Subpopulation von 20 zwischen 34.6% und 100%.

Ein weiterer Mangel dieser Studie liegt im weitgehenden Fehlen von Ausschlusskriterien. So wurden alle Patienten zum Ausschluß eines "Kranken Sinusknotens" bzw. zur Indikationsstellung für eine Schrittmacherimplantation überwiesen, ohne, daß in den meisten Fällen eine extrasinusale Ursache ausgeschlossen wurde. Deshalb mußte das Normalkollektiv nach anderen Gesichtspunkten definiert werden, die Patienten wurden anhand der Normwerte Albonis als sinusknotengesund betrachtet, obwohl auch sie unter dem klinischen Bild des "Kranken Sinusknotens" überwiesen wurden.

Wünschenswert wäre es, vor einer elektrophysiologischen Untersuchung, die als invasives Verfahren mit einer nicht geringen Komplikationsrate behaftet ist, mittels nicht invasiver Diagnostik neurologische, angiologische, vegetative und intrakardiale extrasinusale Ursachen auszuschliessen. So sollte man diese Patienten vorher einem Langzeit EKG, Carotissinusmassage, einem Kipptischversuch

oder anderen vegetativen Provokationstests, körperlichen Belastungstests, Doppleruntersuchung der Arteriae Carotes und Vertebrales und einer generellen neurologischen Untersuchung zuführen und erst bei negativen Befunden der nicht-invasiven Diagnostika oder bei trotz Therapie dieser extrasinusalen Störungen weiterbestehenden Beschwerden eine elektrophysiologische Diagnostik veranlassen.

6. Klinische Implikationen

Trotz dieser einschränkenden Gründe lassen die Befunde in den pathologischen Gruppen (B-E) eine differenziertere Therapie dieser unterschiedlichen Störungen möglich erscheinen.

In der Vergangenheit wurde die klinische Symptomatik von Sinusknotenfunktionsstörungen generell mit der Implantation eines Schrittmachers therapiert, was nur im Fall der vegetativ nicht kompensierbaren Störungen der Automatie als unumgänglich erscheint.

In den anderen Fällen bietet sich nach differential-diagnostischer Abklärung zuerst eine pharmakologische Therapie des Autonomen Nervensystems an, bei deren Therapierefraktärität eine Implantation eines Schrittmachers immer noch vorgenommen werden kann.

Eine derartige Therapie könnte die Störungen in Gruppe B, die rein vegetativ bedingt sind, kausal therapieren, den vegetativen Tonus in Gruppe C im Bereich der Kompensation halten und im Fall nur geringfügig gestörter Chronotropie oder Automatie in Gruppe D und E zu einer Kompensation der Störung führen, falls die Kompensationsmöglichkeiten nicht schon durch physiologische Mechanismen erschöpft sind und in allen vier Fällen keine sonstigen Kontraindikationen zu einer Anhebung des vegetativen Tonus bestehen.

Den Vorteilen einer parasympholytischen Therapie mit Atropinestern wie dem Ipatropiumbromid bezüglich der fehlenden oder zumindest geringen arrhythmogenen Wirkungen, stehen die generalisierten, das Allgemeinbefinden

beeinträchtigenden, Nebenwirkungen wie trockene Schleimhäute, Mydrasis, gestörte Akkomodation und Erhöhung der Oberflächentemperatur entgegen.

Bei neueren synthetischen Katecholamine wie Dobutamin, das sich leider wegen der streng parenteralen Applikation nicht für die Dauertherapie eignet, Prenalterol und anderen ist die arrhythmogene Wirkung gegenüber natürlichen Katecholaminen stark reduziert, was die Kontraindikationen einer sympathomimetischen Therapie vermindert. Hauptsächliche Nebenwirkungen dieser Therapie bestehen in einer systolischen Blutdruckerhöhung und Erregungszuständen, manifest durch Schlafstörungen, denen aber durch nächtliches Absetzen der Therapie begegnet werden könnte. Die systolische Blutdruckerhöhung dürfte in den meisten Fällen keine Kontraindikation darstellen, da in den meisten Fällen mit der β_1 -Rezeptorenstimulation eine β_2 Rezeptorenstimulation einhergeht, die sogar den arteriellen Mitteldruck in der Mehrzahl der Fälle senkt.

Wegen dieser, zumindest theoretisch, guten Verträglichkeit scheint dieser Ansatz auch die Therapiemöglichkeit der transitorischen vegetativen Dysregulationen, wie Treese (65) sie beschrieb, zu sein, wobei zukünftige Studien den Wert dieser konservativen Therapie der Sinusknotenfunktionsstörungen zeigen müssen.

7. Zusammenfassung

Die pharmakologisch induzierte Autonome Blockade des Herzens mittels gleichzeitiger Parasympathiko- und $\beta 1$ Sympathikolyse steigert die Bedeutung der elektrophysiologischen Untersuchung der Sinusknotenfunktion, insofern sie einmal die Wertigkeit dieser Untersuchungsmethode erhöht und zweitens eine Differenzierbarkeit zwischen extrinsischen und intrinsischen Störungen zuläßt. Dabei läßt sich von den intrinsischen und den rein extrinsischen, vegetativen Störungen, noch eine vegetative Kompensation einer intrinsischen Störung unterscheiden. Die Problematik der Charakterisierung einer Störung als intrinsisch liegt in der Schwierigkeit, nicht zwischen rein intrinsischen, kombinierten und einer nicht ausreichenden vegetativen Kompensation intrinsischer Störungen unterscheiden zu können, wobei aber allen diesen Störungen generell tiefgreifendere Störungen der intrinsischen Sinusknotenfunktion zugrunde liegen.

Weiterhin lassen sich nach Autonomer Blockade noch zwei grundlegende Fähigkeiten des Sinusknotens differenzieren. So scheint die Fähigkeit zur spontanen diastolischen Depolarisation und die Unterdrückbarkeit durch Reset des Sinusknotens mittels hochfrequenter Stimulation zwar eine gemeinsame Basis, trotzdem aber unterschiedliche Einflußmechanismen zu besitzen; es konnten getrennte Störungen der Chronotropie und der Automatie in der sowohl intrinsisch als auch extrinsisch pathologischen Untergruppe beobachtet werden, wobei als Maß für die Chronotropie die

intrinsische Herzfrequenz oder die intrinsische Sinuszykluslänge und für die Automatie der Quotient aus intrinsischer Sinusknotenerholungszeit und intrinsischer Sinuszykluslänge als Parameter verwendet wurde.

8. Anhang

8.1. Tabelle der elektrophysiologischen
Befunde in den einzelnen Gruppen

Gruppe A

Nr.	A / G	SCL	RHR	SNRT	CSNRT	QSNRT	ISCL	IHRo	ISNRT	ICSNRT	IQSNRT
6	34 m	760	78	1050	290	1.39	630	95	810	180	1.28
12	42 m	1190	50	1525	335	1.29	740	81	950	210	1.28
14	21 m	1040	57	1270	230	1.23	510	117	660	150	1.29
15	56 f	970	61	1275	305	1.32	650	92	810	160	1.24
17	64 f	830	72	1120	290	1.35	610	98	760	150	1.24
25	42 m	820	73	1090	270	1.33	720	83	815	95	1.13
29	26 f	1280	46	1320	40	1.04	620	96	720	100	1.16
33	54 m	1300	46	1400	100	1.08	740	81	920	180	1.24
35	54 m	1120	53	1210	90	1.09	670	89	780	110	1.16
38	47 m	950	63	1020	70	1.08	440	136	500	100	1.14
40	41 m	850	70	1050	200	1.24	480	125	575	95	1.20
41	36 f	760	78	950	190	1.26	670	89	760	90	1.13
43	37 m	1450	41	1660	210	1.15	690	86	820	130	1.18
48	37 f	770	77	840	70	1.10	550	109	650	100	1.19
49	51 m	650	92	850	200	1.31	600	100	730	130	1.21
50	35 m	720	83	955	235	1.33	630	95	740	110	1.17
51	46 f	730	82	910	180	1.25	710	84	910	200	1.28
53	52 f	950	63	1260	310	1.33	760	78	980	220	1.28
54	63 m	1230	48	1470	240	1.20	700	85	820	120	1.17
63	24 f	600	100	690	90	1.16	500	120	610	110	1.22
67	24 f	730	82	1060	330	1.46	520	115	640	120	1.23
68	28 m	860	69	1120	260	1.31	550	109	630	80	1.14
71	21 m	560	107	880	320	1.58	500	120	600	100	1.20
Med.	41	850	70	1090	230	1.26	630	95	760	120	1.20

Gruppe B

Nr.	A / G	SCL	RHR	SNRT	CSNRT	QSNRT	ISCL	IHRo	ISNRT	ICSNRT	IQSNRT
5	33 m	820	73	1290	470	1.58	640	93	820	180	1.28
13	43 m	820	73	1180	260	1.44	540	111	680	140	1.25
18	39 m	710	84	1100	390	1.55	550	109	640	90	1.16
28	73 m	980	61	1340	360	1.37	860	69	1100	240	1.27
31	47 m	800	75	1190	390	1.49	640	93	785	145	1.22
37	47 m	700	85	1120	420	1.61	670	89	780	110	1.16
52	71 f	860	69	1390	530	1.62	860	69	1050	190	1.22
64	15 f	880	68	1280	400	1.46	440	136	510	70	1.15
69	43 m	820	73	1200	380	1.47	630	95	800	170	1.26
70	15 m	1160	51	1870	710	1.62	470	127	550	80	1.17
Med.	43	820	73	1240	395	1.52	635	94	783	143	1.22

Anhang

Gruppe C

Nr.	A / G	SCL	RHR	SNRT	CSNRT	QSNRT	ISCL	IHRo	ISNRT	ICSNRT	IQSNRT
1	54 m	760	78	1090	330	1.44	620	96	920	300	1.48
2	70 m	1190	50	1430	240	1.21	650	92	1090	440	1.67
16	50 m	880	68	1070	190	1.22	630	95	880	250	1.39
21	72 m	880	68	1120	240	1.28	820	73	1190	370	1.45
23	54 f	1320	45	1490	170	1.13	790	75	1480	690	1.87
36	61 m	1070	56	1330	260	1.25	805	74	1100	295	1.36
47	71 m	1090	55	1400	310	1.29	900	66	1250	350	1.38
56	50 f	860	69	1210	350	1.41	790	75	1040	250	1.31
Med.	58	975	62	1270	250	1.26	790	75	1095	325	1.42

Gruppe D

Nr.	A / G	SCL	RHR	SNRT	CSNRT	QSNRT	ISCL	IHRo	ISNRT	ICSNRT	IQSNRT
3	68 m	1160	51	2390	1230	2.07	860	69	1150	290	1.33
4	75 f	750	80	1210	460	1.62	860	69	1560	700	1.81
7	62 f	860	69	1510	650	1.76	840	71	1390	550	1.65
8	59 m	900	66	1390	490	1.55	770	77	1080	310	1.40
9	74 f	1030	58	2190	1160	2.13	890	67	11700	10810	13.15
10	76 f	730	82	1060	1330	2.82	1310	45	3840	2530	2.94
11	61 m	970	61	1400	430	1.44	870	68	1570	700	1.81
19	74 m	1050	57	1440	390	1.37	980	61	1510	530	1.55
20	76 f	1020	58	1550	530	1.51	950	63	2050	1100	2.16
22	68 f	1050	57	1430	380	1.36	970	61	1400	430	1.45
24	76 f	1230	48	8050	6820	6.54	1450	41	19570	18120	13.50
27	53 m	950	63	1400	450	1.47	1000	60	1320	320	1.33
32	72 f	920	65	1720	800	1.86	750	80	1110	360	1.49
34	22 f	925	64	1410	485	1.52	680	88	1050	370	1.55
42	64 m	800	75	1200	400	1.50	800	75	1220	420	1.53
44	79 f	980	61	1360	380	1.28	730	82	1200	470	1.65
45	42 m	1250	48	2220	970	1.77	770	77	1050	280	1.37
46	60 f	1360	44	5220	3860	3.83	1030	58	3000	1970	2.92
57	18 m	1150	52	1555	405	1.35	750	80	995	245	1.33
58	73 f	1250	48	6000	4750	4.80	1460	41	9800	8340	6.72
59	76 f	1130	53	1800	670	1.59	1110	54	1580	470	1.43
60	81 f	950	63	7930	6980	8.34	1200	50	7840	6640	6.54
61	73 f	1070	56	1430	360	1.33	1010	59	1270	260	1.26
65	55 f	670	89	1450	780	2.16	650	92	1600	950	2.47
66	58 f	1070	56	1700	630	1.58	855	70	2720	1865	3.19
Med.	68	1020	58	1550	630	1.59	870	68	1510	530	1.65

Gruppe E

Nr.	A / G	SCL	RHR	SNRT	CSNRT	QSNRT	ISCL	IHRo	ISNRT	ICSNRT	IQSNRT
26	55 f	740	81	920	180	1.24	610	98	640	30	1.05
30	32 m	1140	52	3200	2060	2.80	680	88	700	20	1.03
39	46 m	840	71	1125	285	1.33	600	100	610	10	1.02
55	61 f	1250	48	1450	200	1.16	1070	56	1060	-10	1.00
62	48 m	1360	44	1950	590	1.43	1220	49	1240	20	1.02
Med.	48	1140	52	1450	285	1.33	680	88	700	20	1.02

3.2. Tabelle der elektrophysiologischen Befunde Albonis und Kangs

Alboni (1)

Nr.	A / G	SCL	RHR	SNRT	CSNRT	QSNRT	ISCL	IHRo	ISNRT	ICSNRT	IQSNRT
1	60 m	662	90	962	300	1.46	631	95	851	220	1.34
2	30 f	640	93	820	180	1.29	540	111	700	160	1.29
3	21 f	655	91	822	167	1.26	521	115	671	150	1.28
4	41 m	865	69	1105	240	1.28	681	88	838	157	1.23
5	67 m	680	88	940	260	1.39	662	90	882	220	1.33
6	54 f	795	75	1105	310	1.39	582	103	745	163	1.28
7	20 f	730	82	906	176	1.25	572	104	692	120	1.20
8	15 m	840	71	1130	290	1.35	470	127	610	140	1.29
9	55 m	793	75	1103	310	1.40	732	81	942	210	1.28
10	45 m	786	76	1004	218	1.28	645	93	782	137	1.21
11	62 f	758	79	1066	308	1.41	750	80	975	225	1.30
12	43 f	768	78	1021	253	1.33	593	101	703	110	1.18
13	18 m	842	71	1129	287	1.35	588	102	708	120	1.20
14	53 f	882	68	1157	275	1.32	692	86	897	205	1.29
15	40 m	920	65	1205	285	1.31	572	104	737	165	1.28
16	46 f	670	89	945	275	1.42	610	98	850	240	1.39
17	54 m	730	82	975	245	1.53	632	94	770	138	1.21
18	51 m	625	96	950	325	1.53	580	103	748	168	1.28
19	60 f	680	88	940	260	1.39	620	96	768	148	1.23
20	44 f	900	66	1180	280	1.32	707	84	847	140	1.19
Med.	46	763	79	1013	275	1.34	615	97	769	159	1.28

Kang (22)

Nr.	A / G	SCL	RHR	SNRT	CSNRT	QSNRT	ISCL	IHRo	ISNRT	ICSNRT	IQSNRT
1	62 m	705	85	1285	580	1.83	934	64	1914	980	2.05
2	61 m	923	65	1598	675	1.74	1012	59	1592	580	1.58
3	61 m	1363	44	1963	600	1.45	1264	47	1824	560	1.45
4	61 m	1233	48	1943	710	1.58	1306	45	2053	747	1.58
5	61 m	877	68	2837	1960	3.24	1038	57	3568	2530	3.44
6	60 m	1302	46	1932	630	1.49	1084	55	1597	513	1.48
7	70 m	1115	53	2783	1668	2.50	1367	43	2467	1100	1.80
8	71 m	1170	51	2590	1429	2.22	1065	56	3580	2515	3.37
9	61 m	1145	52	2225	1080	1.95	1101	54	1631	530	1.49
10	67 m	975	61	1940	965	1.99	924	64	2074	1150	2.25
11	66 m	1327	45	1692	365	1.28	1231	48	1691	460	1.38
12	67 m	902	66	1302	400	1.45	1074	55	1676	602	1.57
13	60 m	906	66	1211	305	1.34	934	64	1154	220	1.24
14	64 m	850	70	1244	394	1.47	652	92	852	200	1.31
15	57 m	998	60	1358	360	1.37	752	79	1032	280	1.38
16	85 m	1014	59	1314	300	1.30	921	65	1191	270	1.29
17	62 m	1013	59	1353	340	1.34	860	69	1200	280	1.38
18	20 m	880	68	1240	360	1.41	450	133	600	150	1.34
19	33 m	1214	49	2434	1220	2.01	675	88	855	180	1.26
20	55 m	1755	34	3335	1580	1.91	760	78	1165	405	1.53
21	63 m	1070	56	1410	340	1.32	830	72	1350	520	1.62
22	57 m	770	77	1040	270	1.36	730	82	1180	450	1.61
Med.	61	1014	59	1645	590	1.48	934	64	1595	517	1.51

8.3. Verwendete Abkürzungen

A	Alter
AB	Autonome Blockade
Abb	Abbildung
CSNRT	korrigierte Sinusknotenerholungszeit
EKG	Elektrokardiogramm
f	weiblich
G	Geschlecht
ICSNRT	intrinsische korrigierte Sinusknotenerholungszeit
IHRo	beobachtete intrinsische Herzfrequenz
IHRp	errechnete intrinsische Herzfrequenz
IQSNRT	Quotient ISNRT / ISCL
ISCL	intrinsische Sinuszykluslänge
ISCLo	beobachtete intrinsische Sinuszykluslänge
ISNRT	intrinsische Sinusknotenerholungszeit
h	Stunde
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
m	männlich
Med.	Median
mg	Milligramm
min	Minute
ms	Millisekunden
mV	Millivolt
Pat	Patient
QSNRT	Quotient SNRT / SCL
r	Korrelationskoeffizient
RHR	Ruheherzfrequenz
SCL	Sinuszykluslänge
SNRT	Sinusknotenerholungszeit
Tab	Tabelle

8.4. Literatur

- (1) Alboni P, Malcarne C, Pedroni P, Maoni A, Narula OS
Elektrophysiology of normal sinus node with and without
autonomic blockade
Circulation 65:1236 1982

- (2) Aizawa Y, Hosokawa O, Morikawa M, Shibaya T, Ozawa T,
Shibata A
A possible autonomic modulation of sinus node recovery
time in overdrive suppression test
J Electrocardiography 16(3):303 1983

- (3) Amory DA, West TC
Chronotropic response following direct electrical
stimulation in the isolated sinoatrial node: a
pharmakological consideration
J Pharmacol Exp Ther 137:14 1962

- (4) Bashour T, Hemb R, Wickrameskaran R, Strauss HC, Bigger
JT
An unusual effect of atropine on overdrive suppression
Circulation 48:911 1973

- (5) Bigger JT, Reiffel JA
Sick Sinus Syndrome
Ann Rev Med 39:91 1979

- (6) Birchfield RI, Menfee EE, Bryant GDM
Diseases of sinoatrial node associated with
bradycardia, asystole, syncope and paroxysmal atrial
fibrillation
Circulation 16:20 1957

- (7) Brasil A
Autonomic sinoatrial block. A new disturbance of the
heart mechanism
Arch Brasileiras de Cardiologica 8:195 1955

- (8) Breithardt G, Seipel L, Loogen F
Sinus node recovery time and calculated sinoatrial
conduction time in normal subjects and patients with
sick sinus dysfunction
Circulation 56:43 1977

- (9) Browne KF, Klein G, Zipes DP, Chilson DA, Prystowsky EN
Factors influencing specificity of Sinus Node Recovery
Time in man
Circulation 68-Suppl III:III-354 1983

- (10) Chadda KD, Banka VS, Bodenheimer M, Helfant R
Corrected Sinus Node Recovery Time
Circulation 51:797 1975

- (11) Cramer M, Hariman RJ, Boxer R, Hoffman BF
Electrograms from the canine sinoatrial pacemaker
recorded in vitro and situ
Am J Cardiol 42:939 1978

- (12) Desai JM, Scheinmann MM, Strauss HC, Massie B, O'Young J
Electrophysiologic effect of combined autonomic blockade in patients with sinus node disease
Circulation 63:953 1981
- (13) Dhingra RC, Amat-Y-Leon F, Wyndham C, Denes P, Wu D, Pouget M, Rosen KM
Electrophysiologic effects of atropine on human sinus node and atrium
Am J Cardiol 38:848 1976
- (14) Dhingra RC, Amat-Y-Leon F, Wyndham C, Denes P, Wu D, Miller RH, Rosen KM
Electrophysiologic effect of atropine on sinus node and atrium in patients with sinus node dysfunction
Am J Cardiol 38:848 1976
- (15) Dighton DH
Sinoatrial block: Autonomic influences and clinical assessment
Brit Heart J 37:321 1975
- (16) Easley RM, Goldstein S
Sinoatrial Syncope
Amer J Med 50:166 1971
- (17) Engel TR, Leddy C, Gonzales AD, Meister SG, Frankel WS
Electrophysiologic effect of hydralazine on sinoatrial function in patients with Sick Sinus Syndrome
Amer J Card 45:763 1978

- (18) Ferrer I
Sick Sinus Syndrome in atrial disease
JAMA 206:645 1968

- (19) Fowler NO, Fenton JC, Conway GF
Syncope and cerebral dysfunction caused by bradycardia
without atrioventricular block
Am Heart J 80:303 1970

- (20) Frick MH, Heikkilä J, Kahanpää A
Combined parasympathetic and beta- receptor blockade as
a clinical test
Act Med Scand 182:5 1967

- (21) Gann D, Tolentino A, Samet P
Electrophysiologic evaluation of elderly patients
without sinus bradycardia
Ann Intern Med 90:24 1979

- (22) Gaskell WH
On the innervation of the heart with reference to the
heart of the tortoise
J Physiol 4:43 1884

- (23) Gorlin R
The Valsalva manoeuvres as a test of cardiac function
Amer J Med 22:197 1957

- (24) Grant AO, Wallace AG, Strauss HC
Sinus node disease
Herz 4:1 1979

- (25) Gupta PK, Lichstein E, Chadda KD, Badmi E
Appraisal of Sinus Node Recovery Time in patients with
Sick Sinus Syndrome
Amer J Cardiol 34:265 1974

- (26) Hutter OF, Trautwein E
Vagal and sympathetic effects on the pacemaker fibres
in the sinus venosus of the heart
J Gen Physiol 7:715 1956

- (27) James TN, Scherf C, Flin G, Morales AR
Comparativ ultrastructure of the sinus node in man and
dog
Circulation 34:139 1966

- (28) James TN
The sinus node as a servo mechanism
Circ Res 32:307 1973

- (29) James TN, Beer ES, Lary KR
Adrenergic mechanism in the sinus node
Arch Intern Med 125:513 1967

- (30) James TN
Cholinergic mechanisms in the sinus node
Circ Res 19:347 1966

- (31) Jordan JL, Yamaguchi I, Mandel WJ
Studies on the mechanism of sinus node dysfunction in
the Sick Sinus Syndrome
Circulation 57:217 1978

- (32) Jose AD, Taylor RR
Autonomic blockade by propranolol and atropine to study
intrinsic myocardial function in man
J of Clin Inv 48:2019 1969
- (33) Jose AD, Collison D
The normal range and determinants of the intrinsic
heart rate in man
Cardiovasc Res 4:160 1970
- (34) Jose Ad, Stitt F, Collison D
The effect of exercise on the intrinsic heart rate in
man
Am Heart J 19:4 1970
- (35) Jose AD
Effect of combined sympathetic and parasympathetic
blockade on heart rate and cardiac function in man
Am J Cardiol 18:476 1966
- (36) Kang PS, Gomes JAC, Kelen G, El Sherif N
Role of autonomic regulatory mechanisms in sinoatrial
conduction and sinus node automacity in Sick Sinus
Syndrome
Circulation 64:832 1981
- (37) Kang PS, Gomes JAC, El Sherif N
Differential effects of functional autonomic blockade
on variables of sinus node automacity in Sick Sinus
Syndrome
Am J Cardiol 49:273 1982

- (38) Kulbertus HE, de Leval Rutten, Mary L, Casters P
Sinus node recovery time in the elderly
Brit Heart J 37:420
- (39) Lekieffre J, Medvedowsky JL, Thery C, Assman Ph, Barnay C, Berlin B
Le noeud sinusal normal et pathologique
Sandoz S.A.R.L. 1979
- (40) Lu HH, Lange G, Brooks C
Factor controlling pacemaker actions in cells of the sinoatrial node
Circ Res 17:460 1965
- (41) Mandel WJ, Hayakawa H, Danzig R, Marcus HS
Evaluation of sinoatrial node function in man by overdrive suppression
Circulation 44:59 1971
- (42) Mandel WJ, Hayakawa H, Allan HN, Danzig R, Kermaier AI
Assessment of sinus node function in patients with the Sick Sinus Syndrome
Circulation 46:761 1972
- (43) Medvedowsky JL, Barnay C
Interet des epreuves pharmacodynamiques dans l'etude de la fonction sinusale
Arch Mal coeur 69:1 1976
- (44) Narula OS, Samet P, Javier RP
Significance of the Sinus Node Recovery Time
Circulation 45:140 1972

- (45) Narula OS, Vasquez M, Shantha N
Effect of propranolol on normal and abnormal sinus node
function
In: The Sinus Node; Hrsg. FIM Bonke, Martinus Nijhoff
1978
- (46) Pop T, Fleischmann D
Measurement of Sinus Node Recovery Time after atrial
pacing
In: The Sinus Node; Hrsg. FIM Bonke, Martinus Nijhoff
1978
- (47) Reiffel A, Bigger JT, Cramer M
Ability of holter recording and atrial stimulation to
detect sinus nodal dysfunction in symptomatic and
asymptomatic patients with sinusbradycardia
Am J Cardiol 40:189 1977
- (48) Reiffel JP, Bigger JT, Giardina EG
Paradoxical prolongation of Sinus Nodal Recovery Time
after atropine in the Sick Sinus Syndrome
Am J Cardiol 36:98 1975
- (49) Rightmier D, Harwood B
Atropine induced bradycardia
N Engl J Med 289:1039 1973

- (50) Rios JC, Bashour T, Cheng TO, Motomiya T
Atrial pacing in Sick Sinus Syndrome
Circulation 46 Suppl II:II-211 1972

- (51) Robinson BF, Epstein SE, Beiser GD, Braunwald E
Control of heart rate by the autonomic nervous system
Circ Res 19:400 1966

- (52) Rosen KM, Loeb HS, Sinno Z, Rahimtoola SH, Gunnar RM
Cardiac conduction in patients with symptomatic sinus
node disease
Circulation 43:836

- (53) Runge M, Wohlberg H, Luckmann E, Pantlen H
Die Wirkung von artifizieller Frequenzsteigerung,
Atropin und Betarezeptorenblockade auf das funktionelle
Verhalten des gesunden menschlichen Sinusknotens
Basic Res Cardiol 72:530 1977

- (54) Scheinmann MM, Kunkel FW, Peters RW, Schonfeld PL,
Abbott JA, Modin G
Atrial pacing in patients with sinus node dysfunction
Am J Med 61:5 1976

- (55) Steinbeck G, Lüderitz B
Comparative study of sinoatrial conduction time and
sinus node recovery time
Brit Heart J 37:956

- (56) Steinbeck G, Lüderitz B
Störungen der Sinusknotenfunktion
Dtsch Med Wschr 102:35 1977

- (57) Strauss HC, Gilbert M, Svenson RH, Miller HC, Wallace AG
Electrophysiologic effects of propranolol on sinus node function in patients with sinus node dysfunction
Circulation 54:452 1976
- (58) Szatmary L, Medvedowsky JC, Barnay C, Medvedowsky A, Pisapia A, Delaage L, Veress G, Pinot JJ, Jouve A, Torresani J
Electrophysiological classification of normal and pathological sinus node function
Acad Sci Hungarica 39:47 1983
- (59) Szatmary L, Barnay C, Medvedowsky JC, Torresani J, Jouve A
Holter monitoring in the complex analysis of sinus node dysfunction
Acta Cardiol 37:427 1982
- (60) Talano JV, Euler D, Randall WC, Eshagy B, Loeb HS, Gunnar R
Sinus node dysfunction: an overview with emphasis on autonomic and pharmacological consideration
Am J Med 64:773 1978
- (61) Thery C, Gosselin B, Lekieffre J, Warenbourg H
Pathology of sinoatrial node
Correlations with electrographic findings in 111 patients
Am Heart J 93:735 1977

- (62) Thormann J, Schlepper
Zur Reproduzierbarkeit der Sinusknotenerholungszeit in
Abhängigkeit von Tageszeit und "Overdrive" Testfrequenz
Z Kardiol 69:542 1980
- (63) Tonkin AM, Tornos P, Heddle WF, Rapp H
Autonomic effects on the human cardiac conduction
system
Brit Heart J 44:168 1980
- (64) Treese N, Kasper W, Pop T, Meinertz T
Autonome Blockade: Bedeutung in der
elektrophysiologischen Diagnostik des Kranken
Sinusknotens
In: Autonome Innervation des Herzens; Hrsg. B Brisse
106ff 1982
- (65) Treese N, Kasper W, Meinertz T, v Mengden HJ, Pop T
Der intermittierende Sinusknotenstillstand - eine
Dysregulation des autonomen Nervensystems?
Z Kardiol 71:259 1982
- (66) Treese N, Steppert C, Kasper W, Meinertz T, Pop T,
Meyer J
Die funktionelle Autonome Blockade in der Diagnostik
der Sinusknotenfunktionsstörungen
Dtsch Med Wschr 109:87 1984

(67) Vallin HO

Autonomous influence on sinus node and atrioventricular
node function in the elderly without significant heart
disease: assessment with electrophysiologic and
autonomic tests

Cardiovasc Res 14:206 1980

(68) Vasquez M, Chuquimia R, Shanta N, Khan M, Narula OS

Clinical electrophysiological effects of propranolol on
normal sinus node function

Brit Heart J 41:709 1979

Lebenslauf

Am 13. Juni 1960 wurde ich als zweites Kind des Verwaltungsrichters Armin Steppert und seiner Ehefrau, der ehemaligen Pianistin, Erika Steppert in Mainz geboren. Nach Aufwachsen mit meinen beiden Schwestern Ingrid und Jutta wurde ich Ostern 1966 in die Pavillon- Grundschule in Mainz eingeschult. Nach den vier Grundschuljahren, 1966 - 1967 wurden zwei Kurzschuljahre eingeführt, wechselte ich 1969 auf das Rabanus Maurus Gymnasium, in dem ich nach Absolvierung der reformierten Oberstufe (Mainzer Studienstufe) am 6. Juni 1978 die Allgemeine Hochschulreife erlangte. Nach Einberufung zur Deutschen Bundeswehr wurde ich im Mai 1979 zum Studium der Humanmedizin freigestellt, zu dem ich mich am 17. Mai 1979 immatrikulierte. Nach Ablegung der Ärztlichen Vorprüfung im März 1981 absolvierte ich den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im März 1982 und den zweiten Teil der Ärztlichen Prüfung im März 1984. Zum dritten klinischen Abschnitt (Praktisches Jahr) wechselte ich an die Friedrich Alexander Universität Erlangen, wo ich am 13.06.85 die Ärztliche Prüfung ablegte.

